HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	膵癌の間質における癌関連線維芽細胞マーカーの発現状況と臨床病理学的因子の関連に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	佐藤, 大介
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第12935号
Issue Date	2017-12-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/68600
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2349
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Daisuke_Sato_abstract.pdf (論文内容の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　佐藤　大介

学 位 論 文 題 名

膵癌の間質における癌関連線維芽細胞マーカーの発現状況と
臨床病理学的因子の関連に関する研究

(Studies on relationship between stromal expression of cancer associated fibroblast markers and clinicopathological features of pancreatic cancer)

【背景と目的】膵癌は消化器癌の中で最も予後不良なものの一つであるが、近年は術前化学療法が発展しその有用性が証明され、改善の兆しが見られている。しかし、化学療法後の膵癌組織は癌進展に伴う線維間質増生と腫瘍消退後瘢痕が混在するため、時に評価が困難であり、膵切除後の患者予後を正確に反映した組織評価法は確立されていない。一方、近年になり癌細胞周囲に存在する線維間質の中に腫瘍進展・発育に寄与する間質細胞の存在が明らかとなり Cancer associated fibroblast (CAF) と定義された。CAF は化学療法後の瘢痕組織とは異なる性質を持つと考えられるが、膵癌において CAF の存在が臨床上どのような影響を持つかは明確になっておらず、また化学療法により CAF がどのように変化するかもこれまでほとんど研究されていない。今回の研究では、化学療法後膵癌の間質を CAF の観点から評価することを目的に、膵癌間質における CAF の特異的マーカーとされる palladin の発現による予後への影響と、化学放射線療法による palladin 発現変化を解析した。

【対象と方法】2000 年から 2013 年の間に北海道大学病院消化器外科Ⅱで切除が行われた膵癌患者を後方視的に検索し、切除検体を使用した 2 つの免疫組織化学的手法による以下の実験を行った。

1. 術前未治療の膵癌切除 167 症例の TMA (tissue micro array) を用い palladin、およびこれまで CAF マーカーとして知られている α-SMA (smooth muscle actin)、podoplanin による免疫組織化学染色を施行し、組織学的所見を観察した。間質領域において 30%以上の染色を認めるものを陽性と定義し、各マーカーの陽性・陰性と臨床病理学的因子との相関を検討した。また、疾患特異的生存率、無再発生存率に関して解析を行った。

2. 術前未治療の切除群（surgery first; SF 群）21 例と、術前治療施行後の切除群 (chemotherapy first; CF 群) 19 例の whole section を用いて同マーカーによる免疫染色を行い、組織学的所見を観察した。CF 群では、Evans 分類と CAP (colleague of American Pathologists)分類（2013）に基づいて組織学的治療効果判定を行った。各マーカーの陽性･陰性と組織学的治療効果判定を含む臨床病理学的因子の相関を解析した。SF 群、CF 群の 2 群間比較を行い、前実験と同様に生存解析も行った。

【結果】TMA 167 例中で、palladin 陽性は 70 例（41.9%）、α-SMA 陽性は 167 例（100%）、podoplanin 陽性は 131 例（78.4%）であった。palladin の陽性像は間質細胞のみに認められ、染色される腫瘍細胞は認めらなかった。palladin 陽性の間質細胞は α-SMA, podoplanin 陽性の細胞と比較し腫瘍細胞近傍に限局していた。palladin 陽性と podoplanin 陽性が有意に相関したが（p =0.0005）、各マーカーの陽性とその他の臨床病

理学的因子に相関は認められなかった。生存解析では、palladin 陽性群で 5 年疾患特異的生存率 23.1%、5 年無再発生存率が 16.8%であり、陰性群と比較して有意に予後良好であった（それぞれ p =0.043、p =0.0315）。α-SMA、podoplanin の陽性は予後との相関は認められなかった。多変量解析でも palladin 陽性は疾患特異的生存（ハザード比 1.60; p =0.0243）、無再発生存（ハザード比 1.59; p =0.0131）の双方で独立した予後因子として抽出された。

SF 群と CF 群の比較では、2 群間に患者背景の差は認められなかった。palladin 陽性は SF 群で 16 例（76.2%）、CF 群で 5 例（26.3%）と CF 群で有意に頻度が低かった（p =0.0037）。palladin の染色パターンに関しては、CF 群は SF 群と比較して染色される間質細胞が腫瘍細胞のより近傍に限局しており、強度も微弱であった。組織学的な術前治療効果判定は Evans 分類、CAP 分類のいずれも palladin の陽性とは相関しなかった。CF 群のサブグループ解析では、palladin 陽性の 5 例で疾患特異的生存期間が短縮していた（p =0.0190）。SF 群、CF 群のあわせて 5 例で palladin に染色される間質細胞が断端に露出しており、それらの症例では有意に局所再発率が高かった（60%、p=0.0178）。

【考察】癌の微小環境は、腫瘍細胞以外にも様々な細胞から成立している。CAF は癌間質の主要な構成要素の一つであり、腫瘍細胞と相互に作用し腫瘍の進展・発育に寄与する。しかし、CAF は様々な細胞集団に由来しており、免疫組織化学的検討では使用するマーカーによって識別される対象が同一にならず、特異度の差が問題となる。近年、膵癌においてはアクチン結合タンパクの palladin が特異性の高い CAF マーカーとして知られるようになり、腫瘍細胞との相互作用も証明されているが、これまで患者予後との相関は明らかにされていなかった。今回の検討では palladin の発現が膵癌の独立した予後因子であることを初めて証明した。これは、これまで既知腫瘍細胞に依存する予後因子と異なり、腫瘍間質の性質に基づく予後因子であるという点で極めて重要な知見であると考える。また、本研究では化学療法の有無による palladin 発現の変化を初めて観察し、化学療法後では有意に発現が低下することを見出した。化学療法後症例では、しばしば治療後瘢痕も含めて線維間質が広範に認められるが、それらの線維間質を palladin を用いて CAF の観点から評価・分類することで、今後、より精緻な治療効果判定の確立につながっていく可能性がある。

【結論】膵癌間質における palladin の発現は術前未治療の膵癌の独立した予後因子であった。化学療法施行後の症例においても、頻度は低下するものの palladin 陽性は予後不良因子であった。したがって、膵癌間質の palladin 発現の有無は、膵癌術後患者の予後予測およびその後の治療・観察計画において有益な情報となる可能性がある。